

268682



268682

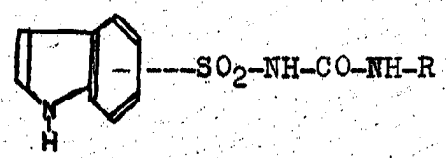
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma: CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN A.G. entidad alemana, residente en MUENCHEN 23 (ALEMANIA), Leopoldstrasse, 4, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE INDOLSULFONIL-CARBAMIDAS".

Memoria Descriptiva

La invención se refiere a la fabricación de derivados de carbamida sulfonilica del indol substituidos en el anillo benzol que son reproducidos por la formula general

(I)

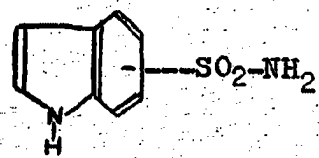


en que significa R hidrogeno o un resto de alquil, cicloalquil, aril o aralquil

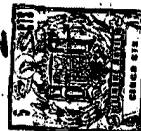
5

Según invención se reacciona un indolil-sulfonemida de la formula

(II)



28 JUN



268682

que se presenta preferentemente en forma de una sal, con un derivado del ácido isocianico, o sea con un ester de ácido isocianico de la formula $O = C = N - R$, en que tiene R el significado arriba citado o con un derivado de ácido carbónico. Empleándose derivados de ácido carbónico puede conseguirse la formación de las ureas indol-sulfonilicas según invención por dos caminos diferentes. Se reacciona pues la sulfonamida o inmediatamente con un halogenuro de ácido carbámico N-sustituido especialmente con el cloruro, o con un derivado de uretano correspondiente, o se deja accionar en una reacción de dos fases primero el ester de ácido cloroformico o fosgeno o uretano no-sustituido o urea sobre la sulfonamida, introduciendo a continuación el grupo de amina primaria.

Los citados métodos no son sin embargo en absoluto los únicos que llevan a las combinaciones deseadas, más puede producirse según una variante del procedimiento según invención también, como en métodos generalmente conocidos, primero las indol-sulfoniltioureas, desulfurándolas a continuación, o se transforman las indolsulfonil-cianamidas con aminas primarias en las correspondientes guanidinas, hidrolizando estas a continuación, produciéndose bajo separación de amoníaco y adición de agua el derivado de carbamida.

Otra posibilidad para llegar a las combinaciones que se han de fabricar, según invención, es la reacción de eteres alquílicos de isocarbamida con cloruro de ácido indol-sulfónico.

En todos los casos pueden variarse extensamente las condiciones de reacción y adaptarlas particularmente también a las exigencias oportunas dadas por las sustituciones que se han de efectuar eventualmente en la molécula de la indolsulfonamida.

La indolsulfonamida utilizada como producto base no puede obtenerse prácticamente en reacción inmediata, por ejemplo, mediante sulfocloración con amidación del indol a continuación.

268682

28 JAN.



40 Según una proposición anterior se propone más bien para ello un procedimiento indirecto a través del correspondiente 2,3-dihidro-indol (indolina) y se deshidrogena un 2,3-dihidro -indol-sulfamida obtenida por sulfocloración y amidación según métodos conocidos.

45 Las carbamidas de indolsulfonilo obtenibles según el presente procedimiento presentan un efecto fuerte y prolongado para bajar la glucemia sin demostrar esenciales síntomas secundarios psíquicos o tóxicos, lo que los hace excelentemente adecuados para la aplicación como medicamento.

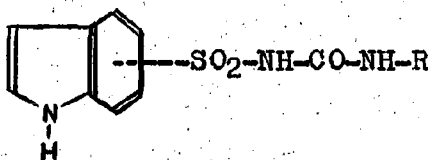
Ejemplo.

50 15,8 gr de indol-5-sulfonamida (p.F.206-208°) son llevados a disolución en 40,5 cm³ de lejía de sosa 2 N y 40 cm³ de acetona y la solución reaccionada, removiéndola a una temperatura desde 10 hasta 15° gota a gota con 10,5 gr de butil-isocianato, siguiéndose removiendo todavía 2 horas, diluyendo con agua hasta 500 cm³,
55 tratando con carbón activo, filtrando y acidificando el filtrado con ácido acético diluido. El precipitado es disuelto en amoníaco diluido y separado nuevamente mediante acidulación con ácido acético diluido. Se obtienen 15,6 gr. de N-(indol-5-sulfonil)-N'-butil-carbámidá del punto de fusión de 130 - 136°. La combinación
60 funde después del recristalizado en isopropanol entre 137 y 138°. Análogamente fué preparado N-(indol-5-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea. p.F.177-178°.

REIVINDICACIONES

65 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

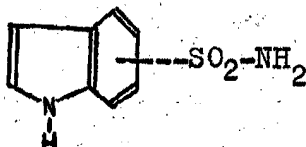
1.- Procedimiento para la fabricación de indolsulfonil-carbámidas de la fórmula:



20 JUN 1961



70 en que significa R hidrógeno o un grupo alquil, cicloalquil, aril o aralquilico de la amida o del cloruro del ácido indol-sulfónico, caracterizado porque se reacciona una indolsulfonamida de la formula



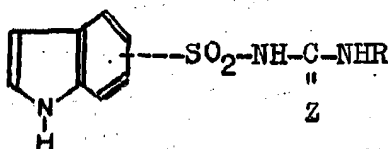
o con un ester de ácido isocianico de la formula



75 en que R posee el significado arriba citado o con un halogenuro de ácido carbámico correspondientemente substituido, especialmente el cloruro, o con un uretano sustituido en el nitrogeno.

80 2.- Procedimiento para la fabricación de indolsulfonil-carbámidas, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se reacciona la indolsulfonamida primero con ester de ácido cloroformico o fosgeno o uretano no-sustituido, introduciendo a continuación el grupo de amina primaria.

3.- Procedimiento para la fabricación de indolsulfonil-carbámidas, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforma la indolsulfonamida primero en la indolsulfonilguanidina o en indolsulfoniltiurea de la formula



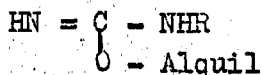
85 en que significa Z el grupo = NH o respectivamente un átomo de azufre produciendo de ello mediante separación de amoniaco o respectivamente ácido sulfhídrico y adición de agua el indolsulfoniltiurea.

4.- Procedimiento para la fabricación de indolsulfonil-carbámidas,

28 JUN



90 según reivindicación 1ª, caracterizado porque se reacciona un cloruro de ácido indolsulfónico con un éter alquílico de isourea de la fórmula



en que tiene R el significado arriba citado saponificando el éter alquílico de indolsulfonilisourea.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE INDOLSULFONIL-CARBAMIDAS"

Consta la presente memoria descriptiva de cinco hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

MADRID, 28 JUNIO DE 1961-